

浅析医学研究中的利益冲突

高帆 马永慧 祁兴顺

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.02.001

诺贝尔经济学奖得主 Hayek 教授曾言“医学的进步离不开市场”^[1]。哈佛医学院医学系 Stossel 教授也将当代西方医学比作一个“市场”。在这个市场中,患者向医生寻求预防和治疗疾病的相关服务,而医生与医药企业不断地发明创造更加安全、有效的防治手段,提供给患者并改善其预后。这些更为优质、高效的防治手段也正是“市场”对医学最为显著的贡献。因此,当代医学的进步也是离不开医药企业的资助及研发。

医药企业也会支出高额的推销费用让更多医生了解相关药物。据估计,2004 年,美国医药企业共支出约 575 亿美元(占收入的 24.4%)用于推销药物^[2];同年,法国医药企业共支出约 29 亿欧元(占收入的 12.2%)用于推销药物^[3]。常见的推销方式包括医药销售代表的拜访、刊登广告、参加医药企业资助的会议、医药企业邮寄信息等^[3]。医药代表还常通过馈赠、捐赠、资助等方式以鼓励医生更频繁地使用相应药物或器械,甚至以讲课费、行销活动、会议及临床研究等为名目变相地贿赂医生,以达到推销之目的。近期,媒体公开报道了多起医药企业行贿事件,葛兰素史克以咨询费、高价餐费、周末休闲活动开支和奢侈娱乐活动开支行贿赂医生;诺华中国分公司为提升“善龙”等药物销售量,也以“推广费”为名目行贿赂医生;正大天晴也被国内记者曝光其为推广药物组织医生前往泰国清迈旅游。可想而知,在经济利益的驱使下,受贿医生也将为医药公司开具更多的相关药品并做更多的宣传及推广,而这种行为极有可能违背了患者或受试者的安全和利益,也破坏了科学研究的公正性。若患者得知这些负面消息,则无疑会怀疑医生的诊疗或试验的正当性,进而使社会动摇对医学和研究结果的信心。

随着近些年我国医学领域中产-学-研的结合和进展,相关的利益冲突处境也越发多样而复杂。医学研究人员应该如何与医药公司和企业互动?哪些行为是被允许或应该禁止?应该如何应对和处置利益冲突?建立什么样的规范?这些问题都值得深入探讨。

一、利益冲突的定义

根据新英格兰医学杂志发表的文章,Thompson 教授^[4]对利益冲突的定义是:利益冲突是一种处境,在这种处境中,当事人或者机构对于主要利益的专业判断,容易受到次要利益的不当影响。在医学领域中,医生应该首先考虑病人的健康和福

利,医学研究者的主要利益是获得可普遍化的科学知识。而次要利益指的是专业人员或者机构自身可获得的利益,如经济收入、学术成就、名声、地位等。次要利益并非是不当的,但是有影响专业人员的客观判断和决定的可能性,并且有可能会带来伤害或者错误,导致失去社会公信力。在实践中,利益冲突相当普遍也难以避免,处于利益冲突中本身也不意味着要遭受谴责,但是要有意识地去公开,有时需要回避,以避免负面结果的发生。在医学方面,根据医药代表的馈赠行为对医患所产生的潜在影响,将医学利益冲突分为两大模式:1)可靠的绩效模式(performance model, PM):仅当医药代表的馈赠行为显著影响医生的临床决策并损害患者的利益时,才定义为利益冲突;2)可信模式(trustworthiness model, TM):鉴于医患之间的特殊关系,医生受托于患者,因此,需对患者负责,并有义务让患者充分信赖于医生^[5]。前者更加灵活,实际上,尚无明确证据显示药厂的馈赠行为将影响患者的预后。相比之下,后者更加保守,任何医药代表的馈赠行为均会对此产生潜在影响。终究,医务人员仍需秉承治病救人的基本医疗原则,尽可能避免潜在的利益冲突,杜绝任何受贿行为。

二、利益冲突的报告

当今,利益冲突普遍存在于研究作者和杂志编辑,但并非所有利益冲突情况被公开。2008 年, Bhargava 等^[6]首次对影响因子排名前 12 的消化病学专业杂志进行分析,65%的文章报告了研究资助情况;仅 2 本杂志(17%)公开了编辑的利益冲突。2012 年,该研究团队再次对影响因子排名前 15 的消化病学专业杂志进行分析^[7],67%的文章报告了研究资助情况,5 本杂志(33%)公开了编辑的利益冲突。Anraku 等^[8]也分析了 42 本眼科英文杂志;其中,33 本杂志(79%)报告了作者的利益冲突,3 本杂志(7%)报告了同行评审专家的利益冲突,2 本杂志(5%)报告了编辑的利益冲突。

三、利益冲突对临床研究结果的影响

在医学研究领域,利益冲突非常常见,举例来说:A 教授任职于某著名三甲医院并身为科室主任,在专业领域内部是非常有名望的权威医生。B 公司经常邀请 A 教授参加一系列推广该公司新药的讲座,并支付高额的讲课费用,还资助 A 教授赴国外参加学术会议,极大地提高了 A 教授的国际声誉。同时,

作者单位:110003 沈阳 解放军第二〇二医院医务处(高帆);厦门大学医学人文暨生命伦理研究中心(马永慧);沈阳军区总医院消化内科(祁兴顺)

通信作者:祁兴顺,Email: xingshunqi@126.com

B 公司有一项新药的临床试验计划在 A 教授所在的医院科室开展。这个时候, A 教授便处于利益冲突之中。在 B 公司对其个人经济回报和名望的利益(次要利益)驱使下, A 教授有可能会鼓吹该药物的安全性及有效性, 忽视试验项目对受试者的风险, 从而破坏了科学研究的廉正性, 而后者恰是 A 教授的主要利益。

若研究存在医药利益冲突, 尤其是像上述那些药厂资助的药物临床试验, 读者则需审慎分析研究结果的潜在偏倚。一项针对北美关节镜学会及美国运动医学骨科学会会员的问卷调查显示, 82% 的应答者赞成利益冲突将会影响研究结果的解释, 但仅 41% 的应答者在解读研究结果时会参考利益冲突^[9]。这体现了医学科学界并未充分认识利益冲突的危害; 参考存在偏倚的数据结果, 将会进一步扩散这种不准确性。

四、利益冲突对临床指南制定的影响

美国国家医学研究院, 曾称为美国国家科学院医学研究所, 于 2011 年 3 月针对如何建立可信赖的临床实践指南制定了若干标准并明确提及了利益冲突。其中, 以下几条排除标准引人关注: (1) 如有可能, 临床实践指南制定者不应存在任何利益冲突; (2) 指南制定组中, 仅允许少数成员存在利益冲突; (3) 指南制定组主席或共同主席不应存在任何利益冲突; (4) 资助者与制定指南无关。然而, 当前指南制定者也许难以达到这些标准。

Tibau 等^[10]系统回顾了 142 篇抗肿瘤药物治疗的临床实践指南及共识声明文章。98 篇文章明确提及了经济利益冲突情况。其中, 67% (66 篇) 文章承认至少一位作者存在经济利益冲突, 而 33% (32 篇) 承认无经济利益冲突。值得注意的是, 45 篇文章存在重大经济利益冲突(受雇、持股、讲演); 随着时间推移, 重大经济利益冲突的比率无明显改善。这些研究结果也恰恰与上述标注相悖。

我们以“2013 年美国心脏病学院/美国心脏病学会有关成人胆固醇治疗降低心血管风险的临床实践指南”为例, 详细阐述利益冲突普遍存在于临床指南制定组这一现象^[11]。该指南制定委员会共包括 15 位专家委员; 其中, 8 位专家委员近期受到过药厂资助。Stone 教授是该指南制定专家委员会主席, 承认受到过雅培 (Abbott)、阿斯利康 (AstraZeneca)、默克 (Merck)、辉瑞 (Pfizer)、赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis) 及先灵葆雅 (Schering-Plough) 的资助。这六家公司均生产高脂血症的治疗药物。当然, 他也保证在指南公布后的两年内不再接受任何相关药厂的资助。此外, Robinson 教授是该指南制定专家委员会副主席, 也承认受到过多家他汀类药物厂家的资助。值得一提的是, 该指南公布以来, 备受争议。多项研究也指出, 该指南过分估计了心血管事件的发生风险, 会让更多的美国人服用他汀类药物, 而使药厂盈利^[11]。

五、利益冲突的认知和教育

在一项针对 2 101 位法国医学生的网络问卷调查中, 仅 24.1% 的医学生意识到参加药企资助的会议属于利益冲突, 而高达 85.2% 的医学生认为有关利益冲突的教育相对匮乏^[12]。

Evans 等^[13]邀请美国家庭医学项目主任参与了一项调查问卷, 旨在分析有关医生与药厂关系的实习课程设立的情况。其中, 仅 40% 的家庭医学项目主任设立了正式的医药关系课程。相比而言, 笔者尚未听说国内高校或医院设立相关课程。

六、利益冲突的处理原则

处理利益冲突的前提是需人们对于自己是否身处冲突有问题意识和伦理敏感性, 同时需了解若社会大众察觉这一冲突可能降低其对临床照护和医学研究的信赖。处理利益冲突时, 需预先揭露或公开研究者可能面临的次要利益。不仅可通过伦理审查委员会 (IRB 或 REC) 的审查和核准, 还可参考国外建立专门的“利益冲突委员会”以进一步减少次要利益的干预, 降低甚至避免次要利益的不当影响。可依据利益冲突的类型及造成伤害的可能性, 采取以下对策: 公开、审核、禁止^[14]。

公开是处理利益冲突的首要条件。医生若能坦然公开利益冲突, 反而可能增加病患的信任; 同时, 许多医学杂志也要求作者公开财务利益, 以更加透明地指出研究结果可能存在的偏颇之处。伦理审查委员会 (IRB/ERC) 是承担审核利益冲突的重要关口, 有利益冲突的研究者不应成为伦理委员会审查的委员, 并不能参与伦理投票。此外, 有些利益冲突可能严重伤害患者对医生的信任, 应该被禁止。比如, 医生不应该收受药商为酬谢其招募临床试验受试者的酬劳, 因为这种酬谢可能会诱使医生忽视病人的知情同意, 或使病人蒙受不必要的风险而招募入组。

七、结论

利益冲突普遍存在于医学临床实践、医学研究和医学教育等领域, 并很有可能对医生的临床决策、临床研究结果解读以及临床实践指南的制定带来负面的影响。研究者与机构必须对是否处于利益冲突之中有意识和警觉, 采取措施公开、审核或禁止利益冲突, 确保科学研究的廉正性和保护受试者的利益。同时, 医学院校应精心设置医学利益冲突的教育课程。这不仅会引导医学生步入正确的执医之路, 还可促进对于利益冲突的讨论、反省、规范, 形成一个更公开、透明、可信赖的医疗和研究环境。

参 考 文 献

- [1] Stossel TP. Regulation of financial conflicts of interest in medical practice and medical research: a damaging solution in search of a problem. *Perspect Biol Med*, 2007, 50: 54-71.
- [2] Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med*, 2008, 5:e1.
- [3] Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*, 2010, 7:e1000352.
- [4] Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*, 1993, 329: 573-576.

(下转第 103 页)

应受到重视。

如果 PSC 患者拥有有效的治疗方案,应明确亚临床型 PSC 患者的治疗是否是必须的。长期随访研究显示这些患者病情可能进展,但这一问题仍待解决。因此,IBD 患者中是否需要监测合并患有 PSC 仍有疑问,这一研究的作者也提出同样问题^[1]。

如果在未来的临床治疗研究中包含了亚临床型 PSC 患者,AKP 改善作为此类研究的终点事件将存在疑问,特别是当纳入的患者 AKP 正常时^[5]。

将亚临床 PSC 纳入治疗性研究时,考虑其未知的病程,应将亚临床 PSC 患者分层随机。

PSC 患者的肝脏情况影响肠道疾病的活动,温和的亚临床 PSC 患者的肠道疾病更严重,反之亦然。这一现象尚需进一步阐明。

这项重要的研究让我们更进一步了解了结肠炎患者获得 PSC 的真实风险,生化指标的异常并非这些患者中诊断 PSC 的必须条件。那些较严重的结肠炎或既往结肠切除病史可能提示患者患有亚临床 PSC 的风险较大。针对亚临床 PSC 患者长期随访结果显示,仅经过胆管造影诊断的患者仍需延长随访时间,尽管此项研究提示有部分患者的 PSC 病情会进展。

参 考 文 献

- [1] Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2016, 151: 660-669. e4.
- [2] de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 1956-1971.
- [3] Beuers U, Hubers LM, Doorenspleet M, et al. IgG4-associated cholangitis-a mimic of PSC. *Dig Dis*, 2015, 33(Suppl. 2): 176-180.
- [4] Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*, 2016, 48: 510-518.
- [5] de Vries EM, Wang J, Leeflang MM, et al. Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int*, 2016, 36: 1867-1875.

(收稿日期:2016-11-20)

(本文编辑:张苗)

(上接第 94 页)

- [5] Kelly T. Conflicts about conflict of interest. *Camb Q Healthc Ethics*, 2016, 25: 526-535.
- [6] Bhargava N, Qureshi J, Vakil N. Funding source and conflict of interest disclosures by authors and editors in gastroenterology specialty journals. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 1146-1150.
- [7] Qureshi J, Sud A, Vakil N. Funding source and conflict of interest disclosures by authors and editors in gastroenterology specialty journals revisited. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 690-695.
- [8] Anraku A, Jin YP, Trope GE, et al. Survey of conflict-of-interest disclosure policies of ophthalmology journals. *Ophthalmology*, 2009, 116: 1093-1096.
- [9] Hammoud S, O'Brien DF, Pepe MD, et al. Conflict of interest in sports medicine: does it affect our judgment? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2015, 44: 505-509.
- [10] Lenzer J. Majority of panelists on controversial new cholesterol

guideline have current or recent ties to drug manufacturers. *BMJ*, 2013, 347: f6989.

- [11] Unruh L, Rice T, Rosenau PV, et al. The 2013 cholesterol guideline controversy: Would better evidence prevent pharmaceuticalization? *Health Policy*, 2016, 120: 797-808.
- [12] Etain B, Guittet L, Weiss N, et al. Attitudes of medical students towards conflict of interest: a national survey in France. *PLoS One*, 2014, 9: e92858.
- [13] Evans DV, Waters RC, Olsen C, et al. Residency curricula on physician-pharmaceutical industry interaction: A CERA study. *Fam Med*, 2016, 48: 44-48.
- [14] Lemmens T, Singer PA. Bioethics for clinicians: 17. Conflict of interest in research, education and patient care. *CMAJ*, 1998, 159: 960-965.

(收稿日期:2016-12-02)

(本文编辑:钱燕)